

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成21年4月16日(2009.4.16)

【公表番号】特表2008-533087(P2008-533087A)

【公表日】平成20年8月21日(2008.8.21)

【年通号数】公開・登録公報2008-033

【出願番号】特願2008-501279(P2008-501279)

【国際特許分類】

C 07 D 403/04	(2006.01)
A 61 K 31/517	(2006.01)
C 07 D 405/14	(2006.01)
C 07 D 409/14	(2006.01)
C 07 D 401/14	(2006.01)
C 07 D 403/14	(2006.01)
A 61 K 31/5377	(2006.01)
A 61 P 11/00	(2006.01)
A 61 P 25/08	(2006.01)
A 61 P 13/12	(2006.01)
A 61 P 13/06	(2006.01)
A 61 P 13/10	(2006.01)
A 61 P 15/10	(2006.01)
A 61 P 1/04	(2006.01)
A 61 P 1/12	(2006.01)
A 61 P 9/10	(2006.01)
A 61 P 9/00	(2006.01)
A 61 P 25/06	(2006.01)
A 61 P 25/18	(2006.01)
A 61 P 25/22	(2006.01)
A 61 P 25/24	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 21/02	(2006.01)
A 61 P 15/08	(2006.01)
A 61 P 9/12	(2006.01)
A 61 P 3/10	(2006.01)
A 61 P 17/14	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 37/06	(2006.01)
A 61 P 25/04	(2006.01)
A 61 P 9/06	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 11/06	(2006.01)

【F I】

C 07 D 403/04	C S P
A 61 K 31/517	
C 07 D 405/14	
C 07 D 409/14	
C 07 D 401/14	
C 07 D 403/14	
A 61 K 31/5377	

A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 25/08  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 13/06  
 A 6 1 P 13/10  
 A 6 1 P 15/10  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 1/12  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 25/06  
 A 6 1 P 25/18  
 A 6 1 P 25/22  
 A 6 1 P 25/24  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 21/02  
 A 6 1 P 15/08  
 A 6 1 P 9/12  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 17/14  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 37/06  
 A 6 1 P 25/04  
 A 6 1 P 9/06  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 11/06

## 【手続補正書】

【提出日】平成21年2月25日(2009.2.25)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

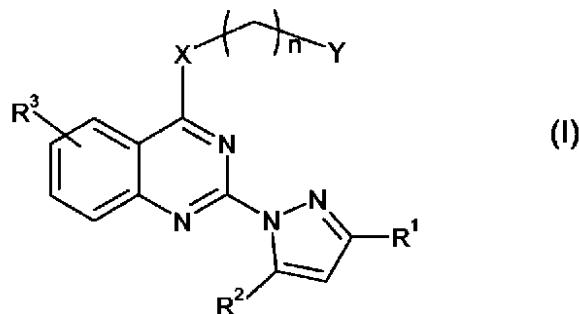
【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式Iのピラゾリル-キナゾリン誘導体、

異性体若しくはその異性体の混合物、そのN-オキシド又はその医薬として許容できる塩、

## 【化1】



[式中、

nは、0、1、2又は3であり；

Xは、O、S又はNR'を表し；ここで、

R'は、水素、アルキル、シクロアルキル若しくはシクロアルキル-アルキルを表し；

又はnが0であり、XがNR'である場合、R'は、Yと一緒にになって、及びそれらに結合している窒素と一緒にになって複素環を形成し、この複素環はアルキル若しくはフェニルで場合によって置換されていてもよく；

Yは、アルキル、アミノ-アルキル、アルキル-アミノ、アルキル-アミノ-アルキル、ヒドロキシ-アルキル、アルコキシ-アルキル、アルケニル、又は単環式若しくは多環式の、炭素環基若しくは複素環基を表し、この炭素環基又は複素環基は、アルキル、アミノ-アルキル、アルキル-アミノ、アルキル-アミノ-アルキル、ヒドロキシ-アルキル、アルコキシ-アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メチレンジオキシ、フェニル及びモルホリニルからなる群から選択される置換基で1回又は複数回、場合によって置換されていてもよく；

又はnが0であり、XがNR'である場合、Yは、R'と一緒にになって、及びそれらに結合している窒素と一緒にになって複素環を形成し、この複素環はアルキル若しくはフェニルで場合によって置換されていてもよく；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、互いに独立して、水素、アルキル、アミノ-アルキル、アルキル-アミノ、アルキル-アミノ-アルキル、ヒドロキシ-アルキル、アルコキシ-アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシ-カルボニル、シアノ、ニトロ及びアミノを表す]。

#### 【請求項2】

nが、0、1、2又は3である、請求項1に記載のピラゾリル-キナゾリン誘導体。

#### 【請求項3】

Xが、O、S又はNR'を表し；ここで、

R'は、水素、アルキル、シクロアルキル若しくはシクロアルキル-アルキルを表し；

又はnが0であり、XがNR'である場合、R'は、Yと一緒にになって、及びそれらに結合している窒素と一緒にになって複素環を形成し、この複素環はアルキル若しくはフェニルで場合によって置換されていてもよい、請求項1又は2に記載のピラゾリル-キナゾリン誘導体。

#### 【請求項4】

nが0であり；

XがNR'を表し；

R'が、Yと一緒にになって、及びそれらに結合している窒素と一緒にになって複素環を形成し、この複素環はアルキル又はフェニルで場合によって置換されていてもよい、請求項1に記載のピラゾリル-キナゾリン誘導体。

#### 【請求項5】

Yが、アルキル、アミノ-アルキル、アルキル-アミノ、アルキル-アミノ-アルキル、ヒドロキシ-アルキル、アルコキシ-アルキル、アルケニル、又は単環式若しくは多環式の、炭素環基若しくは複素環基を表し、この炭素環基又は複素環基は、アルキル、アミノ-アルキル、アルキル-アミノ、アルキル-アミノ-アルキル、ヒドロキシ-アルキル、アルコキシ-アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メチレンジオキシ、フェニル及びモルホリニルからなる群から選択される置換基で1回又は複数回、場合によって置換されていてもよく；

又はnが0であり、XがNR'である場合、Yは、R'と一緒にになって、及びそれらに結合している窒素と一緒にになって複素環を形成し、この複素環はアルキル若しくはフェニ

ルで場合によって置換されていてもよい、請求項 1 から 4 までのいずれか一項に記載のピラゾリル - キナゾリン誘導体。

**【請求項 6】**

Yが、アルキル、アルケニル又はシクロアルキルを表す、請求項 5 に記載のピラゾリル - キナゾリン誘導体。

**【請求項 7】**

Yが、フェニル、ナフチル若しくは 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフチルから選択される、単環式若しくは多環式の炭素環基；又はピロリジニル、ピペリジニル、フラニル、チエニル及びピロリルから選択される、単環式若しくは多環式の複素環基を表し；このフェニル、ナフチル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフチル、ピロリジニル、ピペリジニル、フラニル、チエニル及びピロリル基は、アルキル、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ、アルキル - アミノ - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ - アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ及びアミノからなる群から選択される置換基で 1 回又は 2 回、場合によって置換されていてもよい、請求項 5 に記載のピラゾリル - キナゾリン誘導体。

**【請求項 8】**

Yが、フェニル、ナフチル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフチル及びインダニルから選択される、単環式又は多環式の炭素環基を表し、この炭素環基は、アルキル、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ、アルキル - アミノ - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ - アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メチレンジオキシ、フェニル及びモルホリニルからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回、場合によって置換されていてもよい、請求項 5 に記載のピラゾリル - キナゾリン誘導体。

**【請求項 9】**

Yが、複素環基を表し、この炭素環基又は複素環基は、アルキル、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ、アルキル - アミノ - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ - アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回、場合によって置換されていてもよい、請求項 5 に記載のピラゾリル - キナゾリン誘導体。

**【請求項 10】**

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が、互いに独立して、水素、アルキル、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ、アルキル - アミノ - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ - アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシ - カルボニル、シアノ、ニトロ及びアミノを表す、請求項 1 から 9 までのいずれか一項に記載のピラゾリル - キナゾリン誘導体。

**【請求項 11】**

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が、互いに独立して、水素又はアルキルを表し；R<sup>3</sup> が水素を表す、請求項 10 に記載のピラゾリル - キナゾリン誘導体。

**【請求項 12】**

n が 0 であり；

X が、O、S 又は NR' を表し；ここで、R' は、水素、メチル、エチル又はプロピルを表し；

Y が、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキル - シクロアルキルを表し；

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が、メチル又はイソプロピルを表し；

R<sup>3</sup> が水素を表す、請求項 1 に記載のピラゾリル - キナゾリン誘導体。

**【請求項 13】**

nが、0又は1であり；

XがNHを表し；

Yが、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、メチレンジオキシ、フェニル及びモルホリニルからなる群から選択される置換基で1回又は2回、場合によって置換されているフェニルを表し；

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、メチル又はイソプロピルを表し；

R<sup>3</sup>が水素を表す、請求項1に記載のピラゾリル-キナゾリン誘導体。

#### 【請求項14】

nが0であり；

XがNR'を表し；

R'が、Yと一緒にになって、及びそれらに結合している窒素と一緒にになって、ピロリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環又はモルホリニル環を形成し；

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、互いに独立して、メチル、エチル又はプロピルを表し；

R<sup>3</sup>が水素を表す、請求項1に記載のピラゾリル-キナゾリン誘導体。

#### 【請求項15】

[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-プロピルアミン；

[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-エチルアミン；

[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-ジエチルアミン；

ブチル-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン；

アリル-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン；

シクロプロピル-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン；

シクロペンチル-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン；

シクロヘキシリル-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン；

シクロヘプチル-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン；

シクロオクチル-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン；

2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-4-ピペリジン-1-イル-キナゾリン；

[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-ピペリジン-4-イル-アミン；

ベンジル-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン；

(4-クロロ-ベンジル)-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン；

(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン；

[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-フラン-2-イルメチル-アミン；

[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミン；

[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-フェ

ニル - アミン；

(4 - クロロ - フェニル) - [2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン；

(3 - クロロ - フェニル) - [2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン；

(2 - クロロ - フェニル) - [2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン；

(3, 4 - ジクロロ - フェニル) - [2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン；

(4 - プロモ - フェニル) - [2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - (3 - メトキシ - フェニル) - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - p - トリル - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - m - トリル - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - o - トリル - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - ナフタレン - 2 - イル - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イル) - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミン；

シクロヘキシル - [2 - (3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン；

S - [2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - (S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イル - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - エチル - プロピル) - アミン；

[2 - (3, 5 - ジイソプロピル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - (4 - メチル - シクロヘキシル) - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - ピリジン - 2 - イル - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - (4 - メチル - シクロヘキシル) - アミン；

(4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシル) - [2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミン；

シクロヘキシル - [2 - (3, 5 - ジイソプロピル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - インダン - 2 - イル - アミン；

ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - [2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール -

1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン ;  
 ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - キナゾリン - 4 - イル ] - アミン ;  
 [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - キナゾリン - 4 - イル ] - ( 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル ) - アミン ;  
 [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - キナゾリン - 4 - イル ] - キノリン - 8 - イル - アミン ;  
 [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - キナゾリン - 4 - イル ] - ( 4 - ヨード - フェニル ) - アミン ;  
 ピフェニル - 4 - イル - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - キナゾリン - 4 - イル ] - アミン ;  
 [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - キナゾリン - 4 - イル ] - ( 1 H - インドール - 7 - イル ) - アミン ; 又は  
 シクロヘキシル - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - キナゾリン - 4 - イル ) - アミン ;  
 又はこれらの医薬として許容できる塩である、請求項 1 に記載のピラゾリル - キナゾリン誘導体。

#### 【請求項 16】

医薬として許容できる少なくとも 1 種の担体又は希釈剤と共に、請求項 1 から 15 までのいずれか一項に記載のピラゾリル - キナゾリン誘導体、又はその医薬として許容できる付加塩、又はこのプロドラッグの治療有効量を含む医薬組成物。

#### 【請求項 17】

ヒトを含む哺乳類の疾患又は障害又は状態であり、カリウムチャネルの活性に関連する疾患、障害又は状態の、治療、予防又は緩和のための、請求項 1 から 15 までのいずれか一項に記載のピラゾリル - キナゾリン誘導体を含む医薬組成物。

#### 【請求項 18】

カリウムチャネルの活性に関連する疾患又は障害が、呼吸器疾患、てんかん、けいれん、発作、アブサンス発作、血管けいれん、冠動脈けいれん、腎障害、多発性嚢胞腎、膀胱けいれん、尿失禁、膀胱排出障害、勃起不全、胃腸障害、分泌性下痢、虚血、脳虚血、虚血性心疾患、狭心症、冠動脈性心疾患、運動失調、外傷性脳損傷、パーキンソン病、双極性障害、精神障害、統合失調症、不安、うつ病、気分障害、痴呆、記憶障害及び注意欠陥障害、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化（ALS）、月経困難、ナルコレプシー、レイノー病、間欠性跛行、シェーグレン症候群、不整脈、高血圧、筋緊張性ジストロフィー、痙攣、口腔乾燥、I I 型糖尿病、高インスリン血症、早産、脱毛症、癌、過敏性腸症候群、免疫抑制、片頭痛又は痛みである、請求項 17 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 19】

カリウムチャネルの活性に関連する疾患又は障害が、呼吸器疾患、尿失禁、勃起不全、不安、てんかん、精神障害、統合失調症、筋萎縮性側索硬化（ALS）又は痛みである、請求項 17 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 20】

カリウムチャネルの活性に関連する疾患又は障害が、呼吸器疾患、具体的には喘息、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）又は鼻漏である、請求項 17 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 21】

ヒトを含む動物の生体の疾患又は障害又は状態であり、カリウムチャネルの調節に反応する疾患、障害又は状態の、治療、予防又は緩和のための請求項 1 から 15 までのいずれか一項に記載のピラゾリル - キナゾリン誘導体を含む医薬組成物。